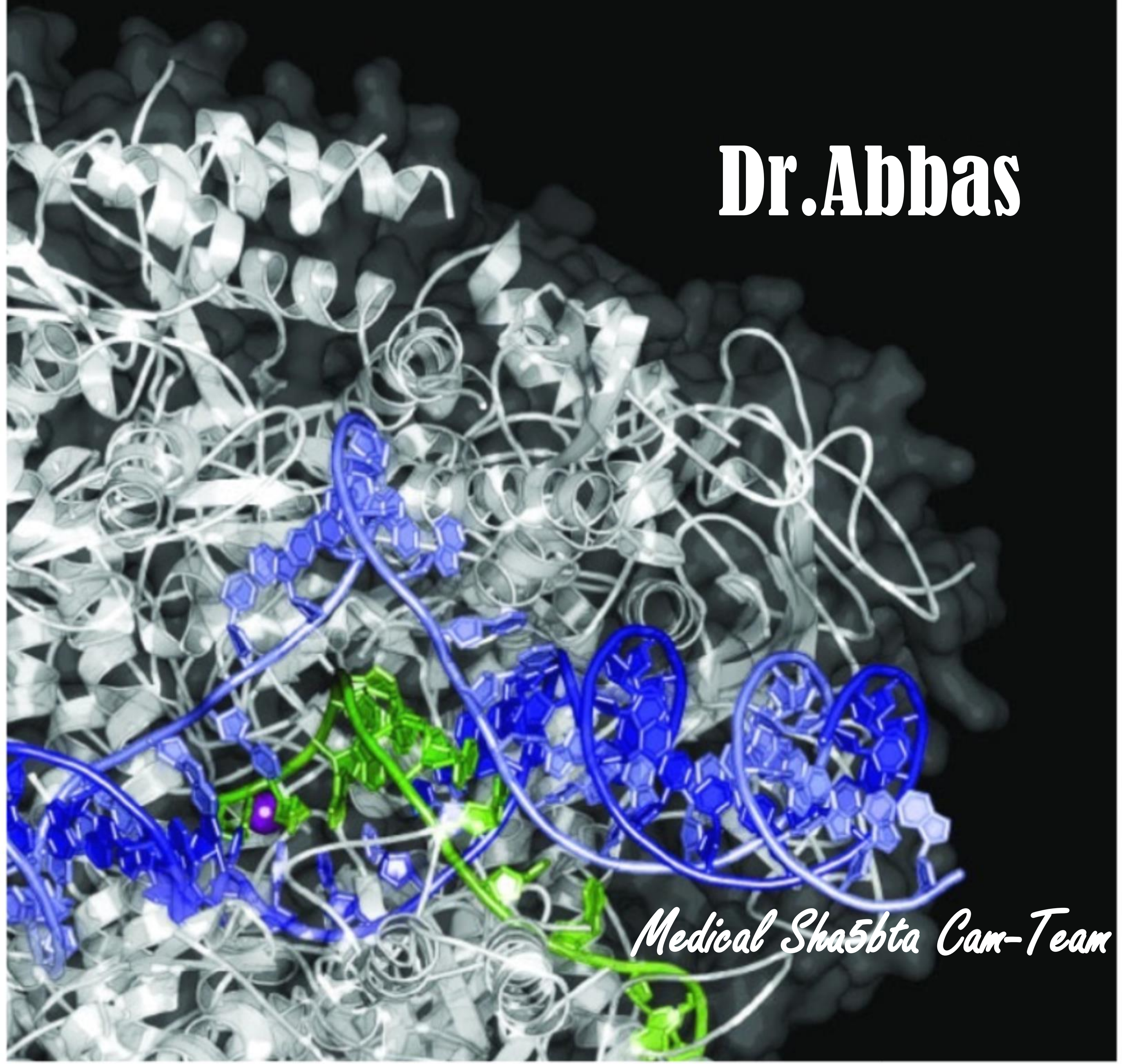
Purine & pyrimidine metabolism

Medical Biochemistry 2nd Year



VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: Purine & Pyrimidine Metabolism

Record Number: 2

- هنبدأ حصتنا بس هفكرك بحاجه مهمه احنا قولنا العلاقه ما بين ال active salvage و ال catabolism أو ال gout و قولنا انها علاقه عكسيه ..

تعالي بقي ندخل علي ال catabolism of purine nucleotides ، انت سيادتك لما تكسّر هتبدا تكسّر ال Main purine base اللي عندي اللي هما الATP و ال GTP ، هبدأ من فوق خالص بال phosphate هيدوني AMP و GMP ، و بال nucleotidase يديني guanosine و adenosine ، هبدأ بقي أكسر واحد واحد .. فيشتغل علي ال adenosine انزيم اسمه Adenosine deaminase و ده بيدّخل H_2O و يطلع امونيا NH_3 من رقم 6 و هحط مكانها =O و بكده انا حوّلت ال adenosine الي inosine اللي هيشتغل عليه انزيم تاني اسمه purine nucleoside phosphorylase و ده انزيم بيكسر بإضافه phosphate ، قولي بقي يا سيدي خدنا كام phosphorylase في المنهج ؟!

- خدنا واحد الحصه اللي فاتت اللي هو ال nucleosidase و فاكر ال key enzyme of glycogenolysis اللي هو glycogen phosphorylase ...

تمام انا كده بقي عندي ال base لوحدها اللي هي الhypoxanthine ، و بالتالي انا حصلت علي ال base اللي هي hypoxanthine من ال AMP

عن طريق عمليتين الاولي deamination و بعدين عملت deribosylation ، طيب نرجع نشوف ال guanosine و قالك هشتغل عليه الاول ب purine nucleoside phosphorylase و هدخل Pi و أطلع Ribose-1-P هيتبقي ال base اللي اسمها guanine يقوم شغال عليها انزيم اسمه guanase اللي هيدخل H_2O و يطلع امونيا NH_3 و هيشيل ال NH_2 من رقم 2 و هيديني xanthine ، و لو خدت بالك ان في ال guanosine عكست العمليتين ؛ يعني عملت الاول deribosylation ثم deamination …

طيب انا دلوقتي عايز احول ال hypoxanthine إلي xanthine اللي الفرق ما بينهم Oxygen و انت عارف اكتر من طريقه اضيف بيها (O) بس من اسهل الطرق اني اضيف O_2 و H_2O و اطلع H_2O_2 و الانزيم دا عالمي و اسمه xanthine oxidase و هذا الانزيم بيحتاج 3 coenzymes بيتسألوا oral اللي هما FAD , Fe , Mo و متنساش ان ال reaction دا طلع H_2O_2 و دا harmful للجسم ، طيب ايه بقي مصير ال xanthine ؟؟ قالك هكرر نفس الطريقه بنفس الانزيم و اضيف O= علي رقم 8 و بالتالي يصبح عندي O= → 3 اللي هو بسميه uric acid و دا ال end product بتاع ال purine catabolism ، زي ما كان ال end product بتاع ال protein ← Urea ، و ال end product بتاع catabolism of creatine كان creatinine ..

- و بيقولك بقي ال uric acid لو زاد في الجسم يعمل مرض خطير اسمه gout علشان كدا يقولك ال normal level in male ← 4-7 mg/dl ولو female بيبقي ال normal level ← 3-6 mg/dl .

- بيقولك بقي بالمنطق كدا ال uric acid هيكون soluble في ال urine اللي فيها acid زيه ولا لو فيها alkaline ؟ طبعا في حاله alkalization of

PH of بتتوقف علي ال solubility of uric acid علشان كدا ال ، urine
alkalization of و لو عندي مريض عنده gout بديله حاجه تعمل urine
فتساعد اني اتخلص من الكميات الزايده منه و من اي salt في الجسم urine
عامةً.

- تعالي بقي نتكلم علي اهم مرض عندي اللي هو hyperuricemia أو
Gout و من اسمه كدا يعني في زياده في ال uric acid عن ال normal
levels اللي قولناها ، لكن لو عايز تعريف ادق شويه لل gout هقول :

It is hyperuricemia associated with deposition of uric acid on joints and the small joint is more common.

و بالتالي لما يترسب في ال joints يعمل arthritis او يترسب تحت الجلد و يعمل tophi ، خلي بالك ان اي حالهgout يصاحبها hyperuricemia بس مش العكس ، يعني ممكن يكون hyperuricemia بس من غير gout ولا ترسب للuric acid في ال joints أو تحت الجلد ، طيب لما نيجي نشوف الاعراض قالك و الله في مجموعه من الاعراض اللي بتحصل acute و في اعراض chronic ..

- تعالي لل acute gout attacks or arthritis و أي التهاب زي ما عرفنا انه بيكون مصحوب ب redness , hotness , pain ، بس اكتر مكان بيحصل فيه هو ال joint of big toe و بعدها ممكن يحصل في ال ankles و ال knees ، قالك و الله acute يعني حصل مره واحده rapid ممكن يستمر لساعات او يفضل لأيام ، ممكن يروح بالعلاج و ساعات من غير علاج يروح لوحده...

- طيب تعالي بقي للنوع التاني chronic tophaceous gout قالك ال uric acid بيتسرب عندي تحت الجلد في crystals اسمها tophi و ده

commonly بيحصل في الhands حاجه زي ال nodules كده around the fingers و ده لو عيان عنده gout بقاله بتاع 10 سنين و مش بيتعالج منه تظهر عليه الحاجات دي ..

- تعالي بقي لاهم ما في الموضوع ال causes of gout ،، يقولك تعالي نتكلم بالعقل .. ايه اللي يخلي ال uric acid يزيد ؟؟!

: لإما over production لل uric acid لاما decreased excretion ..

يا الانتاج زاد و ده اسميه Metabolic gout لاما ال excretion قل و دا اسميه renal gout ..

- تعالي ناخد ال metabolic gout و دا بينقسم نوعين : primary هي اساس المرض ، او secondary اي ان المرض بينتج تحت تأثير خلل اخر بعيد عنه ملهوش علاقه بالcatabolism of purines اوي يعني ..

تعالي واحده واحده ، في ال primary قالك من اهم الاسباب اللي تزودلي ال uric acid ال super active و زياده في نشاط الانزيمات بتاعت ال catabolism نتيجه genetic mutation او ممكن تقل ال sensitivity بتاعتهم لل –ve feedback ، فاكرين كمان العلاقه ما بين ال active salvage و ال catabolism قولنا علاقه عكسيه و أهم انزيم عندي في ال salvage system هو ال HGPRTase لانه بيعمل salvage لحاجتين : ال hypoxanthine و ال guanine فلو حدث اي خلل في الانزيم دا يزيد ال catabolism و يحصل gout و الخلل دا ممكن يكون severe or complete deficiency و دا اسميه Lesch-Nyhan syndrome و دا بيحصل عن طريق ان ال IMP و ال GMP هيقلوا و دول كانوا بيعملوا –ve feed back و يعملوا inhibition of key enzyme بتاعت ال catabolism of purines و يزيد التكسير فيزيد عندي ال uric acid ،

وأعراض ال syndrome دا :

self-mutilation and mental degradation

ولازم تعرف ان ال uric acid دا toxic لل cells و لل CNS و يعمل خلل في ال cortex اللي مسؤوله عن ال personality فيحصل self-mutilation يعني الاستمتاع بإيذاء الذات ، الواحد يقطع يقطع في ايده و هو مبسوط سبحان الله ده كله لو كان severe or complete deficieny ..

لكن ممكن يحصل partial deficiency و يحصل برضه نفس الاعراض بس بنسبه اقل ..

- تعالي بقي لسبب اخدناه من الترم الاول : Von-Gierke`s disease و دا زي ما احنا عارفين deficiency of glucose 6-phosphase ، ببساطه خالص قل ال glucose 6-phosphatase و زاد ال glucose 6-phosphate و بالتالي يزيد ال PRPP و يزيد ال catabolism و يزيد ال uric acid production ، مش بس كدا ده كمان هيقل glycogenolysis و يقل ال gluconeogenesis و بالتالي مفيش glucose ولا مصدر للطاقه ولا حاجه احرقها تطلع energy فا يزيد ال ATP في الدم و يزيد معدل تكسيره في الجسم علشان احصل علي الطاقه breakdown of ATP ++ و دا يزود ال uric acid production ،، مش بس كدا دا كمان ال lactic acid هيزيد و ي compete مع ال uric acid عشان ينزل مكانه في ال urine فمش هعرف اخرج ال uric acid الزايد اللي عندي ، عشان كدا بسميه mixed gout فيه over production و decreased secretion ..

- تعالي بقي لل secondary metabolic goutو دا نتيجه زياده ال cell turn over يعني تكسير الخليه و دا بيحصل لو في leukemia (سرطان الدم) او cancer او psoriasis يعني الصدفيه و دا مرض لعين بيتحول فيه

جلد المريض الي ما يشبه قشور الاسماك و دا مرض ليس له علاج نتيجه auto-immune ..

- تعالي بقي للنوع التاني اللي اسمه renal gout و دا مرض نتيجه decreased excretion و دا primary او secondary ..

تعالي علي ال Primary دا عيان مولود ب congenital defect مش عارف يعمل excretion لل uric acid ،، اما ال secondary دا بقي acquired سواء كدا او كدا هو مش عارف يتخلص من ال uric acid و مش عارف يعمله excretion ..

- تعالي بقي لل treatment of gout و اول حاجه هتكلم معاه في ال diet و هقول للعيان يقلل من ال cellular proteins يقلل اكل اللحوم و أوصيه بأكل ال non-cellular proteins و يقلل ال alcohol لو كان بيشرب ، ليه بقي؟؟ قالك نتيجه ال diuretic defects بتاعته فا بيحصل hemoconcentration يعني مع ان ال Level بتاع ال uric acid ← normal الا ان ال diuretic effect نزل ميه كتير فاصبح عندي ال concentration of uric acid زايد ، مالك بالك بقي لو اصلا هو عنده gout و بيعاني و عنده joint pain يبوظ الدنيا بزياده يشرب alcohol كمان في الحاله دي يجيله acute attack ، خد عندك كمان ان مشكله ال alcohol في الحياه انه بيزود ال $NADH^+H$ و ال ATP production ،، المشكله ان في pathways في جسمي محتاجه ال NAD زي ال krebs مثلا و هو حول كل ال NAD ل $NADH^+H$ و بالتالي أي pathway تحول ال $NADH^+H$ ل NAD تاني هي اللي هتشتغل في الحاله دي زي ال Oxaloacetate ← Malate، و يقل الgluconeogenesis و بالتالي قلت ال glucose و زاد ال ATP breakdown و يزيد ال uric acid ، و كمان ال Pyruvate تاخد $NADH^+H$ و تتحول عندي ل lactate

اللي هي compete مع ال uric acid علشان ال excretion في ال urine .

- و ممكن ابدا اعالجه ب anti-inflammatory drugs اللي مش اشهرها colchicine ، كمان ال NSAIDS زي ال corticosteroids و indomethacin ..

- طيب انا لحد دلوقتي ما ادتلوش اي علاج لل hyperuricemia او اي حاجه تنزل ال level العالي بتاع ال uric acid ، هديله بقي ادويه تقلل ال level بتاع ال uric acid ، و دي عباره عن مجموعه من الادويه بسميه uricozoric يعني بتزود اخراج ال uric acid زي ال probenecid و ال sulfinpyrazone و دول ادويه بيخلوا ال kidney تعمل excretion of uric acid بس لو اديتهم لوحدهم للعيان تجيله stones و يبقي خطأ طبي فادح ،، فالك لازم مع الادويه دي تعمل alkalization لل urine لان الكميه الكبيره اللي بخرجها من ال uric acid ممكن تتجمع و تعمل stones ، كمان عارفين من زمان ان ال allopurinol بيعمل inhibition لل xanthine oxidase و بالتالي بيمنع ال production of uric acid ..

- و بكده نكون خلصنا ال treatment of gout ...

- تعالي بقي لل hypouricemia يعني نقص ال uric acid عن 2 mg/dl و دي ممكن تكون بسبب metabolic زي لو حصل اي نقص في الانزيمات اللي داخله في الcatabolism بتاع ال purines و بالتالي انا عندي أهم 3 انزيمات أولهم هو ال xanthine oxidase deficiency ..